



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

<b>(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> :</b> <b>C07D 471/04, A61K 31/435 // (C07D 471/04, 221:00, 209:00)</b>	<b>A1</b>	<b>(11) Numéro de publication internationale: WO 99/64419</b> <b>(43) Date de publication internationale: 16 décembre 1999 (16.12.99)</b>
<p><b>(21) Numéro de la demande internationale:</b> PCT/FR99/01330</p> <p><b>(22) Date de dépôt international:</b> 7 juin 1999 (07.06.99)</p> <p><b>(30) Données relatives à la priorité:</b>  98/07274 10 juin 1998 (10.06.98) FR</p> <p><b>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US):</b>  RHONE-POULENC RORER S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR).</p> <p><b>(72) Inventeurs; et</b>  <b>(75) Inventeurs/Déposants (US seulement):</b> MIGNANI, Serge [FR/FR]; 14, avenue de Robinson, F-92290 Chatenay Malabry (FR). NEMECEK, Conception [FR/FR]; 65, rue Maurepas, F-94320 Thiais (FR).</p> <p><b>(74) Mandataire:</b> NIEDERST, Claire; Rhône-Poulenc Rorer S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond Aron, F-92165 Antony Cedex (FR).</p>		<p><b>(81) Etats désignés:</b> AE, AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, ES, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), brevet eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p><b>Publiée</b>  <i>Avec rapport de recherche internationale.  Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues.</i></p>
<p><b>(54) Title:</b> PYRROLE DERIVATIVES, PREPARATION METHOD AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME</p>		
<p><b>(54) Titre:</b> DERIVES DU PYRROLE, LEUR PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT</p>		
<div style="text-align: center;"> <p>(I)</p> </div>		
<p><b>(57) Abstract</b></p> <p>The invention concerns pyrrole derivatives of general formula (I) wherein: R<sub>1</sub> is CONH<sub>2</sub>, CN, carboxy, alkyloxycarbonyl, or acyl; R<sub>2</sub> is a H atom, a halogen atom, a CN, alkyl, alkoxy, alkenyl or trihalogenomethyl radical; R<sub>3</sub> is a H atom or a halogen atom, or an alkyl or OH radical; Het is pyridyl, pyridyl N-oxide or thiazolyl; R<sub>4</sub> is a H atom or a halogen atom, an alkylthio or alkoxy radical; and R<sub>5</sub> is a H atom, or a hydroxy or alkoxy radical; provided that when R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> and R<sub>5</sub> are H atoms and Het is a pyridin-2-yl radical, then R<sub>1</sub> cannot be acetyl or methyloxycarbonyl and R<sub>2</sub> is a H atom, or R<sub>1</sub> cannot be propionyl and R<sub>2</sub> methyl, the C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl and C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alkenyl radicals being linear or branched, as the case may be in the form of stereoisomers or their mixtures and/or their salts when they exist. Said derivatives are particularly useful for treating and preventing diseases wherein are involved herpes family viruses and/or wherein are involved cytokines including TNF<math>\alpha</math>.</p>		
<p><b>(57) Abrégé</b></p> <p>Dérivés du pyrrole de formule générale (I) dans laquelle R<sub>1</sub> est CONH<sub>2</sub>, CN, carboxy, alkyloxycarbonyl, ou acyle, R<sub>2</sub> est un atome d'H, d'halogène, un radical CN, alkyle, alkoxy, alcényle ou trihalogénométhyle, R<sub>3</sub> est un atome d'H ou d'halogène, ou un radical alkyle ou OH, Het est pyridyle, pyridyle N-oxyde ou thiazolyne, R<sub>4</sub> est un atome d'H ou d'halogène, un radical alkylthio ou alkoxy, et R<sub>5</sub> est un atome d'H, ou un radical hydroxy ou alkoxy, étant entendu que lorsque R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> sont des atomes d'H et Het est un radical pyridin-2-yl, alors R<sub>1</sub> ne peut pas être acétyl ou méthyloxycarbonyl et R<sub>2</sub> un atome d'H, ou bien R<sub>1</sub> ne peut pas être propionyl et R<sub>2</sub> méthyl, les radicaux alkyle (1 à 4C) et alcényle (2 à 4C) étant droits ou ramifiés, le cas échéant sous des formes stéréoisomères ou leurs mélanges et/ou leurs sels lorsqu'ils existent. Ces dérivés sont particulièrement intéressants dans le traitement et la prévention des affections dans lesquelles interviennent des virus de la famille des herpès et/ou dans lesquelles interviennent les cytokines dont le TNF<math>\alpha</math>.</p>		

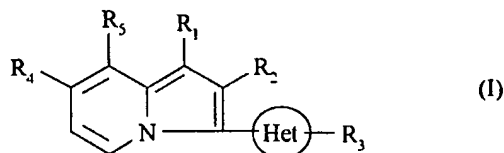
# **UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

DERIVES DU PYRROLE. LEUR PREPARATION ET LES COMPOSITIONS  
PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

La présente invention se rapporte à de nouveaux dérivés du pyrrole de formule générale :



utiles dans le traitement et la prévention des affections dans lesquelles interviennent des virus de la famille des herpès, et/ou dans lesquelles interviennent les cytokines dont le  $\text{TNF}_\alpha$  (Tumour Necrosis Factor alpha).

Les virus de la famille des herpès sont à l'origine de nombreuses affections dont certaines peuvent être très graves. Elle comprend notamment les virus herpès du groupe  $\alpha$ ,  $\beta$ , et  $\gamma$  dont les virus Herpès simplex 1 et 2, le varicella-zoster, le cytomégalovirus (CMV), les virus herpétiques du type 6 et 7 (HHV-6 et HHV-7), le virus d'Epstein-Barr et le virus herpétique de type 8 (HHV-8). Les formes cliniques dues à une infection par l'Herpès simplex peuvent varier de formes bénignes comme l'herpès labial aux formes plus sérieuses comme l'herpès génital. L'Herpès simplex peut même être responsable d'encéphalites mettant la vie du patient en danger. Le varicella-zoster est le virus responsable de la varicelle et du zona, il peut également être à l'origine d'affections plus graves parmi lesquelles des encéphalites. Les infections à cytomégalovirus sont en général asymptomatiques chez les sujets sains, mais peuvent être la cause de morbidité [rétinites (pouvant conduire à la cécité), pneumopathies...] et de mortalité chez des sujets immunodéprimés (malades atteints du SIDA ou de toute autre immunodéficience, par exemple après transplantation d'organes ou après chimiothérapie anticancéreuse). Le cytomégalovirus est également responsable de manifestations cliniques sévères pour le fœtus ou le nouveau-né dans le cas d'une primo-infection pendant la grossesse ou lors de la transfusion de sang séropositif à un nouveau-né séronégatif. Les herpès virus HHV-6 et -7 sont responsables de roséoles

et peuvent être réactivés chez les malades immunodéprimés. Le virus HHV-8 est impliqué dans le sarcome de Kaposi.

Les traitements existants jusqu'à présent sont susceptibles d'entraîner de sérieux effets secondaires. De plus pour certains de ces virus, les traitements ne sont la plupart du temps utilisables que par voie intraveineuse.

Les cytokines (dont le  $TNF_{\alpha}$ ) sont susceptibles d'activer différents virus et/ou rétrovirus, par exemple le cytomégalovirus ou le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), et sont également capables d'activer des gènes cellulaires, notamment ceux impliqués dans les processus inflammatoires comme les gènes des chémokines, des cytokines, et des molécules d'adhésion.

Dans les demandes européennes EP 118 321, EP 147 317 et EP 124 384, et dans la demande française 2 539 417 ont été décrits des dérivés du pyrrole ayant une activité antithrombotique ou servant d'intermédiaires pour la préparation de dérivés antithrombotiques. Dans la demande française 2 735 476 ont été décrits des dérivés du pyrrole ayant une activité inhibitrice des effets du  $TNF_{\alpha}$ .

Dans la formule générale (I) :

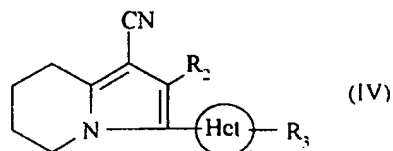
- $R_1$  est un radical carboxamide, cyano, carboxy, alkyloxycarbonyle, ou acyle,
- $R_2$  est un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un radical cyano, alkyle, alkyloxy, alcényle ou trihalogénométhyle,
- $R_3$  est un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un radical alkyle ou hydroxy,
- Het est un radical pyridyle, pyridyle-N-oxyde ou thiazolyle,
- $R_4$  est un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un radical alkylthio ou alkyloxy, et
- $R_5$  est un atome d'hydrogène, ou un radical hydroxy ou alkyloxy,

étant entendu que lorsque  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  sont des atomes d'hydrogènes et Het est un radical pyridin-2-yl, alors  $R_1$  ne peut pas être acétyl ou méthyloxycarbonyl et  $R_2$  un atome d'hydrogène, ou bien  $R_1$  ne peut pas être propionyl et  $R_2$  méthyl,

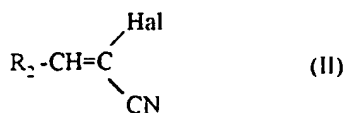
les radicaux alkyles étant droits ou ramifiés et contenant 1 à 4 atomes de carbone et les radicaux alcényle étant droits ou ramifiés et contenant 2 à 4 atomes de carbone.

Selon l'invention les atomes d'halogène sont choisis parmi le fluor, le chlore, le brome ou l'iode.

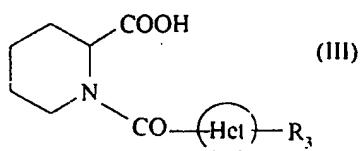
- 5 Selon l'invention, la préparation des produits de formule générale (I) s'effectue par préparation d'un intermédiaire nitrile de formule générale :



dans laquelle Het et R<sub>3</sub> sont définis comme précédemment, et R<sub>2</sub> est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou alkyloxy, par action d'un dérivé acrylique de formule générale :



dans laquelle R<sub>2</sub> est défini comme précédemment, et Hal est un atome d'halogène (par exemple un atome de chlore) sur un acide de formule générale :



- 15 dans laquelle Het et R<sub>3</sub> sont définis comme précédemment, suivie des étapes de mise en place le cas échéant du radical R<sub>2</sub>, d'aromatisation, et de mise en place des radicaux R<sub>4</sub> et/ou R<sub>5</sub>, et/ou le cas échéant de la transformation du nitrile en amide, en acide, en ester, ou en radical acyle, ou bien le cas échéant de la transformation du radical ester

en acide ou en radical acyle, par toutes méthodes connues qui n'altèrent pas le reste de la molécule.

A titre d'exemple, les méthodes connues peuvent être notamment des méthodes décrites dans les demandes de brevets citées ci-avant, ou les méthodes décrites dans les  
5 exemples qui suivent, ou analogues à ces méthodes.

La réaction du produit de formule générale (II) avec l'acide de formule générale (III) s'effectue généralement au moyen du sel de l'acide (sel de sodium par exemple), dans l'anhydride acétique à une température comprise entre 80 et 130°C.

Lorsque l'on veut obtenir le dérivé pour lequel  $R_2$  représente cyano, le produit obtenu  
10 est soumis au traitement par le chlorure de sulfonyl isocyanate à une température comprise entre 0 et 85°C dans un solvant organique tel que l'acétonitrile.

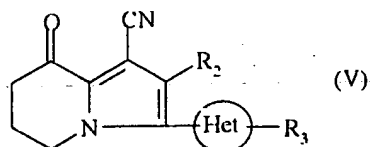
Lorsqu'on veut obtenir le dérivé pour lequel  $R_2$  représente trihalogénométhyle ou alcényle, le dérivé de formule générale (IV) obtenu est préalablement traité selon la méthode décrite dans la demande française 2 735 476, ou par toute méthode analogue  
15 à celle-ci.

Lorsque l'on veut obtenir un dérivé pour lequel  $R_2$  est un atome d'halogène, le produit de formule générale (IV) est soumis en premier lieu à un traitement par le N-halogénosuccinimide, suivie d'une réduction du produit obtenu, par exemple par hydrogénation catalytique en milieu acide, en présence de palladium sur charbon.  
20 On opère avantageusement avec 1, 3 ou 5 équivalents de N-halogénosuccinimide (selon les substituants  $R_4$  et  $R_5$  qu'on souhaite par la suite), dans un solvant chloré (dichlorométhane ou dichloroéthane par exemple) ou dans un nitrile (acétonitrile par exemple) à la température de reflux du mélange réactionnel.

Notamment lorsque l'on veut obtenir un dérivé de formule générale (I) pour laquelle  
25  $R_4$  et  $R_5$  sont simultanément hydrogène, on met en place le cas échéant le substituant  $R_2$  à partir de l'intermédiaire de formule générale (IV) selon les méthodes décrites

ci-dessus ou par toute autre méthode analogue, puis on effectue l'aromatisation par un traitement à l'oxyde de Sélénium  $\text{SeO}_2$ , au DDQ, ou au chloranil par exemple. On opère avantageusement par action de l'oxyde de sélénium dans un solvant, par exemple le dioxane ou le xylène, à la température de reflux du mélange.

- 5 Notamment, lorsqu'on veut obtenir un dérivé de formule générale (I) dans laquelle  $\text{R}_4$  est un atome d'hydrogène, et  $\text{R}_5$  est défini comme précédemment à l'exception de représenter un atome d'hydrogène, et  $\text{R}_2$  est halogène, on effectue l'halogénéation de l'intermédiaire de formule générale (IV) par un N-halogénosuccinimide, suivie de la réduction du produit obtenu, par exemple par hydrogénation catalytique en milieu  
10 acide, en présence de palladium sur charbon, pour obtenir un dérivé de formule générale (V) :



- dans laquelle Het et  $\text{R}_3$  sont définis comme précédemment, et  $\text{R}_2$  est un atome d'halogène. On effectue ensuite la bromation du dérivé de formule générale (V), puis  
15 une déhydrohalogénéation pour obtenir un dérivé pour lequel  $\text{R}_5$  est un radical hydroxy, éventuellement suivie de la transformation du dérivé hydroxy en alkyloxy.

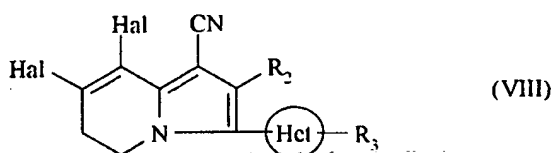
- L'halogénéation s'effectue par 5 équivalents de N-halogénosuccinimide. On opère avantageusement dans un solvant chloré (dichlorométhane ou dichloroéthane par exemple) ou dans un nitrile (acétonitrile par exemple) à la température de reflux du  
20 mélange réactionnel.

La bromation est avantageusement effectuée par addition de brome à une température comprise entre  $15^\circ\text{C}$  et  $30^\circ\text{C}$ .

La déhydrohalogénéation peut être effectuée par un bromure alcalin, par exemple le bromure de lithium, dans le diméthylformamide à température de reflux du mélange.

La transformation du groupement hydroxy en alkyloxy est avantageusement effectuée par action d'un composé halogénoalkyle en présence d'un hydrure alcalin, par exemple l'hydrure de sodium. De préférence, l'atome d'halogène est choisi parmi l'iode, le brome, ou le chlore.

- 5 Notamment, lorsqu'on veut obtenir un dérivé de formule générale (I) pour laquelle  $R_4$  est différent de l'hydrogène,  $R_5$  est un atome d'hydrogène, et  $R_2$  est un atome d'halogène, on effectue une halogénéation de l'intermédiaire de formule générale (IV) par un N-halogénosuccinimide, suivie de la réduction du produit obtenu par exemple par hydrogénation catalytique en milieu acide, en présence de palladium, pour obtenir
- 10 un dérivé de formule générale (VIII) :



pour laquelle Het et  $R_3$  sont définis comme précédemment, et  $R_2$  et Hal sont des atomes d'halogène, puis on effectue le cas échéant un traitement par un alcoolate ou un thiolate, et enfin l'aromatisation.

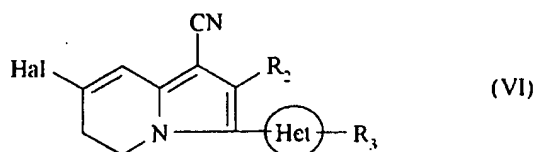
- 15 L'halogénéation s'effectue par 5 équivalents de N-halogénosuccinimide. On opère avantageusement dans un solvant chloré (dichlorométhane ou dichloroéthane par exemple) ou dans un nitrile (acétonitrile par exemple) à la température de reflux du mélange réactionnel.

- Le traitement par un alcoolate ou par un thiolate (par exemple le méthylate de sodium ou le thiométhylate de sodium) s'effectue dans le toluène à la température de reflux du mélange réactionnel.
- 20

L'aromatisation est avantageusement obtenue par addition d'une base au mélange réactionnel, par exemple de l'hydroxyde de potassium.



Notamment, lorsqu'on veut obtenir un dérivé de formule générale (I) pour laquelle  $R_4$  est différent de l'hydrogène,  $R_5$  est un atome d'hydrogène, et  $R_2$  est différent d'un atome d'halogène, on met en place au préalable le substituant  $R_2$  selon les méthodes décrites ci-dessus ou par toute méthode analogue, puis on effectue l'halogénéation du dérivé obtenu par un N-halogénosuccinimide, pour obtenir un intermédiaire de formule générale (VI) :



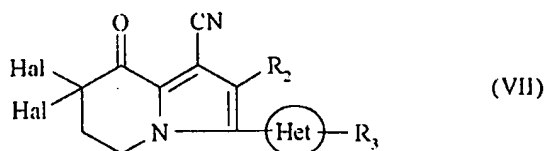
pour lequel Het,  $R_3$  et Hal sont définis comme précédemment, et  $R_2$  est différent de halogène, puis le cas échéant on traite par un thiolate ou un alcoolate, et enfin on effectue l'aromatisation.

L'halogénéation s'effectue par 2 équivalents de N-halogénosuccinimide. On opère avantageusement dans un solvant chloré (dichlorométhane ou dichloroéthane par exemple) ou dans un nitrile (acétonitrile par exemple) à la température de reflux du mélange réactionnel.

Le traitement par un alcoolate ou par un thiolate (par exemple le méthylate de sodium ou le thiométhylate de sodium) s'effectue dans le toluène à la température de reflux du mélange réactionnel.

L'aromatisation est avantageusement obtenue par addition d'une base au mélange réactionnel, par exemple de l'hydroxyde de potassium.

Notamment, lorsqu'on veut obtenir un dérivé de formule générale (I) pour laquelle  $R_4$  et  $R_5$  sont différents de l'hydrogène, on effectue une halogénéation de l'intermédiaire de formule générale (IV) par un N-halogénosuccinimide pour obtenir le dérivé de formule générale :



pour lequel Het et R<sub>3</sub> sont définis comme précédemment, et R<sub>2</sub> et Hal sont des atomes d'halogène, suivie d'un traitement en milieu basique.

L'halogénéation s'effectue par 5 équivalents de N-halogénosuccinimide. On opère  
5 avantageusement dans un solvant chloré (dichlorométhane ou dichloroéthane par exemple) ou dans un nitrile (acétonitrile par exemple) à la température de reflux du mélange réactionnel.

Dans le cas où l'on souhaite que le substituant R<sub>2</sub> ne soit pas un atome d'halogène, on effectue préalablement la mise en place du substituant R<sub>2</sub> selon les méthodes décrites  
10 précédemment, suivie de l'halogénéation de l'intermédiaire obtenue par un N-halogénosuccinimide. L'halogénéation s'effectue dans ce cas avec 4 équivalents de N-halogénosuccinimide, de préférence dans un solvant chloré (dichlorométhane ou dichloroéthane par exemple) ou dans un nitrile (acétonitrile par exemple) à la température de reflux du mélange réactionnel.

15 Le traitement en milieu basique est analogue aux méthodes décrites dans la littérature : Synth.Comm., 1995, 25, 2337, ou bien JACS, 1957, 79, 1205. Notamment, on opère en présence d'un alcoolate (par exemple le tert-butanolate de potassium ou le méthoxylate de sodium) à la température de reflux du mélange.

L'hydrolyse du nitrile en position -1 en amide s'effectue selon les méthodes connues,  
20 notamment par chauffage en milieu alcalin dans un solvant organique comme par exemple le tert-butanol à une température comprise entre 30°C et 85°C, ou en milieu acide concentré à une température comprise entre 20°C et 100°C.

L'hydrolyse de l'ester ou du nitrile en acide s'effectue selon les méthodes connues, notamment en milieu basique dans un alcool à haut point d'ébullition par exemple en

présence de potasse dans l'éthylèneglycol, à une température comprise entre 100°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

La transformation de la fonction acide en un radical alkyloxycarbonyl s'effectue par les méthodes habituelles d'estérification qui n'altèrent pas le reste de la molécule, notamment par application ou par adaptation des méthodes décrites dans Tetrahedron, 33, 683 (1977), Tetrahedron Letters, 4475 (1978) ou Bull. Soc. Chim. Japan, 40, 2380 (1967).

La transformation en radical acyle s'effectue à partir du dérivé pour lequel R<sub>1</sub> est carboxy, en préparant l'halogénure d'acide puis par action d'un dérivé malonique (par exemple le malonate de méthyle), suivie de la décarboxylation du dérivé obtenu. On opère dans les conditions décrites ou par analogie avec les conditions décrites dans Tetrahedron, 14, 321 (1961) ; Org. Synth., 3, 169 ; J. Org. Chem., 50, 2622 (1987) ; Synthesis, 284 (1982).

L'oxydation du radical pyridyle en pyridyle-N-oxyde s'effectue par toute méthode d'oxydation qui n'altère pas le reste de la molécule. Notamment on opère au moyen d'un peracide comme l'acide m-chloroperbenzoïque, en milieu alcoolique (éthanol par exemple), à une température comprise entre 15 et 30°C.

Lorsqu'on traite le dérivé de formule (IV) par 5 équivalents de N-halogénosuccinimide puis qu'on effectue une hydrogénation catalytique, on obtient un mélange des produits de formules (V) et (VIII), qui sont ensuite séparés par les méthodes connues, notamment par chromatographie.

Il est entendu que la présente invention concerne également les stéréoisomères des produits de formule générale (I) lorsqu'ils existent, ainsi que leurs mélanges.

Les produits selon l'invention qui portent un radical amino ou alkylamino peuvent être transformés en sels d'addition avec les acides par les méthodes connues. Il est entendu que ces sels entrent aussi dans le cadre de la présente invention.

Comme exemples de sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables, peuvent être cités les sels formés avec les acides minéraux (chlorhydrates, bromhydrates, sulfates, nitrates, phosphates) ou avec les acides organiques (succinates, fumarates, tartrates, acétates, propionates, maléates, citrates, méthanesulfonates, p.toluènesulfonates, iséthionates,...), ou avec des dérivés de substitution de ces composés.

La présente invention concerne également les médicaments constitués par les dérivés du pyrrole de formule générale (I) telle que définie ci-dessus ou dans laquelle lorsque  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  sont des atomes d'hydrogènes et Het est un radical pyridin-2-yl, alors  $R_1$  est acétyle ou méthyloxy-carbonyle et  $R_2$  un atome d'hydrogène, ou bien  $R_1$  est propionyle et  $R_2$  méthyle.

L'action des dérivés de formule générale (I) sur les virus de la famille des herpès a été mise en évidence dans les techniques décrites par NEYTS et coll., *Virology*, **179**, 41-50 (1990) ; Andrei et al., *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, **10**, 1026-1033 (1991) ; ou dans la technique décrite par Andrei et al., *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, **11**, 143-151 (1992), Reymen et al., *Antiviral Res.*, **28**, 343-357 (1995).

La technique employée consiste dans la mesure de l'effet cytopathogène du virus et de sa protection par utilisation des produits de formule générale (I). L'activité antivirale est appréciée par la mesure de la  $CI_{50}$  (concentration nécessaire pour inhiber 50 % de l'effet cytopathogène induit par le virus).

L'activité des produits selon l'invention sur cytomégalovirus a été étudiée sur les souches Davis et AD-169. Sur la souche Davis, les produits selon l'invention se sont montrés actifs à des  $CI_{50}$  comprises entre 0,005  $\mu\text{g/ml}$  et 15  $\mu\text{g/ml}$ , et sur la souche AD-169, les produits selon l'invention se sont montrés actifs à des  $CI_{50}$  comprises entre 0,01 et 15  $\mu\text{g/ml}$ .

Par ailleurs, aucun produit ne manifeste d'effet cytotoxique à la dose de 15  $\mu\text{g/ml}$ .

L'activité inhibitrice vis-à-vis du  $\text{TNF}_\alpha$  des dérivés selon l'invention a été mise en évidence de la manière suivante :

Les effets des dérivés selon l'invention sur la réactivation du virus VIH par le  $\text{TNF}_\alpha$  (10 Unités/ml) ou le Phorbol Myristate Acétate (PMA à  $10^{-7}$  M) ont été étudiés dans  
5 des cellules U1 issues de la lignée promonocytaire U937 [Folks et al., Science, 238, 800 (1987)].

Etude expérimentale de l'activité inhibitrice vis-à-vis du  $\text{TNF}_\alpha$  :

Le produit à étudier est mis en solution dans le diméthylformamide (DMF) ou dans le diméthylsulfoxyde (DMSO). Les solutions mères sont conservées à une température  
10 de  $4^\circ\text{C}$ , et diluées dans du milieu de culture le jour de l'expérience de façon à ce que la concentration en solvant soit constante (0,1 %).

Les cellules U1 sont prétraitées 5 heures avant la stimulation par des concentrations de produits allant de  $0,001 \mu\text{M}$  à  $10 \mu\text{M}$ . Trois jours après l'induction, le surnageant viral est collecté et l'activité transcriptase inverse reflétant la production virale est évaluée  
15 (test SPA).

La mesure de l'activité de la reverse transcriptase est faite par les techniques connues, en double exemplaire [Strebel et al., Nature, 328, 728 (1987)].

Certains contrôles ne reçoivent pas l'activateur. D'autres contrôles ne reçoivent pas le produit à étudier. D'autres ne reçoivent ni le produit, ni l'activateur.

20 Résultats :

La diminution de la production virale par les dérivés selon l'invention est significative et dose-dépendante dans le cas de cellules U1 traitées par le  $\text{TNF}_\alpha$  ou par le PMA. Le jour 3, on observe une diminution d'au moins 50 % de la production de la reverse transcriptase pour les cellules U1 traitées par 10 Unités/ml de  $\text{TNF}_\alpha$  et additionnées  
25 d'une concentration de  $10 \mu\text{M}$  des produits.

Par ailleurs, aucune cytotoxicité des produits testés n'est observée sur la viabilité des cellules à la concentration de  $1 \mu\text{M}$ .

Dans cette méthode, les composés selon l'invention se sont montrés actifs à des concentrations comprises entre  $0,01 \mu\text{M}$  et  $10 \mu\text{M}$ .

Les compositions pharmaceutiques contenant des dérivés du pyrrole de formule générale (I) telle que définie ci-avant ou dans laquelle lorsque R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> sont des atomes d'hydrogènes et Het est un radical pyridin-2-yl, alors R<sub>1</sub> est acétyle ou méthyloxycarbonyle et R<sub>2</sub> un atome d'hydrogène, ou bien R<sub>1</sub> est propionyle et R<sub>2</sub> méthyle, sont particulièrement intéressantes du fait qu'elles trouvent des applications dans de nombreuses maladies d'origine virale, notamment les rétinites, les pneumopathies, les encéphalites, les infections digestives et les encéphalites à CMV, le sarcome de kaposi, l'herpès labial, l'herpès génital, l'encéphalite herpétique, la varicelle, la roséole, les zonas, les hépatites (à cytomégalovirus), les infections ophtalmiques ou dans la prophylaxie de l'infection ou de la réactivation virale. Elles peuvent également être très intéressantes dans le traitement et la prévention de maladies cardiovasculaires, particulièrement dans la resténose pouvant suivre une angioplastie.

De même, les compositions pharmaceutiques contenant des dérivés du pyrrole de formule générale (I) telle que définie ci-avant ou dans laquelle lorsque R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> sont des atomes d'hydrogènes et Het est un radical pyridin-2-yl, alors R<sub>1</sub> est acétyle ou méthyloxycarbonyle et R<sub>2</sub> un atome d'hydrogène, ou bien R<sub>1</sub> est propionyle et R<sub>2</sub> méthyle, sont également particulièrement intéressantes du fait qu'elles trouvent des applications dans toutes les pathologies impliquant les cytokines dont le TNF $\alpha$ . A titre d'exemple, on peut citer : les maladies ostéo-articulaires d'origine inflammatoires, l'asthme, le diabète, la cachexie (secondaire à une infection ou à une tumeur), les maladies du système digestif telles que la maladie de Crohn et la rectocolite ulcéro-hémorragique, les désordres du système nerveux central et/ou périphérique, les maladies immunologiques dont la maladie du greffon contre l'hôte et le rejet d'allogreffe, les lésions dues à une perfusion et/ou une ischémie, et les maladies virales ou infectieuses dont les pathologies liées au VIH et à la tuberculose.

Elles sont également intéressantes pour leurs applications dans les pathologies liées à l'IL-8 réactivé par le TNF $\alpha$ , telles que le psoriasis les maladies inflammatoires du tube digestif, le syndrome de détresse respiratoire, l'asthme, les lésions induites par une

perfusion, la thrombose, les glomérulonéphrites, et les pathologies ostéo-articulaires inflammatoires.

Elles sont aussi utilisables dans les pathologies faisant intervenir les molécules d'adhésion, par exemple les maladies du système cardiovasculaire (notamment  
5 l'athérosclérose ou la thrombose), les lésions liées à l'ischémie-reperfusion, les désordres neurologiques, les pathologies inflammatoires digestives, pulmonaires, ou articulaires, les maladies immunologiques dont le rejet de greffe.

Les exemples suivants donnés à titre non limitatif illustrent l'invention.

#### Exemple 1

10 Le 2-chloro-3-pyridin-3-yl-indolizine-1-carbonitrile est préparé selon la méthode suivante :

A 0,5 g de 2-chloro-3-pyridin-3-yl-5,6,7,8-tétrahydro-indolizine-1-carbonitrile en solution dans 50 cm<sup>3</sup> de xylène on ajoute 1,5 g d'oxyde de sélénium. Le mélange réactionnel est porté au reflux du xylène pendant 24 heures, puis est filtré sur célite et  
15 évaporé à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 60°C. Le produit obtenu est repris par 50 cm<sup>3</sup> d'eau et extrait par 3 fois 50 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies et lavées par 2 fois 50 cm<sup>3</sup> d'eau puis séchées sur sulfate de magnésium et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 60°C. On obtient 0,78 g d'un solide orange qui  
20 est recristallisé dans 20 cm<sup>3</sup> d'isopropanol. On obtient 0,165 g de 2-chloro-3-pyridin-3-yl-indolizine-1-carbonitrile sous forme d'un solide beige fondant à 184°C.

Le 2-chloro-3-pyridin-3-yl-5,6,7,8-tétrahydro-indolizine-1-carbonitrile est préparé selon la méthode suivante :

A une suspension de 7,41 g de 2,7-dichloro-3-pyridin-3-yl-5,6-dihydro-indolizine-1-  
25 carbonitrile dans 750 cm<sup>3</sup> d'éthanol et 120 cm<sup>3</sup> d'acide acétique on ajoute 2,23 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique (1 N). On obtient une solution limpide jaune. Après avoir purgé à l'argon, on ajoute 2,62 g de palladium sur charbon à 10 % puis on fait passer un courant d'hydrogène pendant 2 heures. Le mélange réactionnel est filtré sur Célite et le

gâteau est lavé par 200 cm<sup>3</sup> d'un mélange éthanol/acide acétique (2/1). Le filtrat est évaporé à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 60°C. L'huile jaune obtenue est reprise par 200 cm<sup>3</sup> d'eau et le pH est amené à 8-9 par addition d'hydrogénocarbonate de sodium en poudre. On filtre et le précipité est lavé  
5 par 2 fois 20 cm<sup>3</sup> d'eau. On obtient 5,6 g d'un solide blanc qui est chromatographié sur une colonne de 5,7 cm de diamètre contenant 800 g de silice (0,02-0,045). On élue avec du dichlorométhane, sous une pression de 150 kPa, en recueillant des fractions de 50 cm<sup>3</sup>. Les fractions homogènes sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 4,13 g de  
10 2-chloro-3-pyridin-3-yl-5,6,7,8-tétrahydro-indolizine-1-carbonitrile sous forme d'un solide blanc-jaune fondant à 151°C.

Le 2,7-dichloro-3-pyridin-3-yl-5,6-dihydro-indolizine-1-carbonitrile est préparé selon la méthode suivante :

A 10 g de 3-pyridin-3-yl-5,6,7,8-tétrahydro-indolizine-1-carbonitrile en solution dans  
15 1000 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile on ajoute 18,55 g de N-chlorosuccinimide. Le mélange est porté au reflux de l'acétonitrile pendant 1 heure. On évapore à sec le mélange réactionnel sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 60°C. L'huile jaune obtenue est reprise par 200 cm<sup>3</sup> d'eau et on amène le pH à 8-9 par addition d'hydrogénocarbonate de sodium en poudre. On filtre et on lave par 2 fois 30 cm<sup>3</sup>  
20 d'eau. On obtient 13 g d'un solide jaune qui est chromatographié sur une colonne de 8 cm de diamètre contenant 1500 g de silice (0,02-0,045). On élue avec un mélange de dichlorométhane/méthanol (98/2), sous une pression de 150 kPa, en recueillant des fractions de 50 cm<sup>3</sup>. Les fractions homogènes sont réunies et évaporées à sec sous une pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 7,41 g  
25 de 2,7-dichloro-3-pyridin-3-yl-indolizine-1-carbonitrile sous forme d'un solide jaune pâle fondant à 216°C.

Le 3-pyridin-3-yl-5,6,7,8-tétrahydro-indolizine-1-carbonitrile est décrit dans la demande de brevet EP 124 384.



**Exemple 2**

Le 2-chloro-3-pyridin-3-yl-indolizine-1-carboxamide est préparé selon la méthode suivante :

Un mélange de 1,69 g de 2-chloro-3-pyridin-3-yl-indolizine-1-carbonitrile et de 1,3 g  
5 d'hydroxyde de potassium dans 100 cm<sup>3</sup> de tert-butanol est chauffé au reflux du tert-butanol pendant 18 heures. Le mélange réactionnel est évaporé à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 60°C. Le solide brun obtenu est repris par 100 cm<sup>3</sup> d'eau puis filtré et lavé par 2 fois 10 cm<sup>3</sup> d'eau. On obtient 1,6 g d'un solide orange qui est recristallisé dans 130 cm<sup>3</sup> d'isopropanol. On obtient ainsi 0,869 g  
10 de 2-chloro-3-pyridin-3-yl-indolizine-1-carboxamide sous forme d'un solide blanc fondant à 234°C.

Le 2-chloro-3-pyridin-3-yl-indolizine-1-carbonitrile est préparé comme décrit à l'exemple 1.

**Exemple 3**

15 Le 3-pyridin-3-yl-indolizine-1-carboxamide est préparé selon la méthode suivante :

Un mélange de 0,95 g de 3-pyridin-3-yl-indolizine-1-carbonitrile et de 0,86 g d'hydroxyde de potassium dans 20 cm<sup>3</sup> de tert-butanol est chauffé au reflux du tert-butanol pendant 5 heures. Le mélange réactionnel est évaporé à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 60°C. Le solide orange obtenu est  
20 repris par 100 cm<sup>3</sup> d'eau puis filtré et lavé par 2 fois 10 cm<sup>3</sup> d'eau. On obtient 0,9 g d'un solide orange qui est recristallisé dans 23 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile. On obtient ainsi 0,36 g de 3-pyridin-3-yl-indolizine-1-carboxamide sous forme d'un solide jaune pâle fondant à 160°C.

Le 3-pyridin-3-yl-indolizine-1-carbonitrile est préparé selon la méthode suivante :

25 Une suspension de 1,42 g de 3-pyridin-3-yl-5,6,7,8-tétrahydro-indolizine-1-carbonitrile en solution dans 50 cm<sup>3</sup> de xylène est chauffé à 80°C, puis on ajoute 4,93 g d'oxyde de sélénium. On obtient une solution limpide. Le mélange réactionnel est porté au reflux du xylène pendant 4 heures, puis est filtré sur Célite, et évaporé à

sec sous pression réduite (2,7 kPa), à une température voisine de 60°C. Le solide orange-brun obtenu est repris par 50 cm<sup>3</sup> puis lavé par 2 fois 10 cm<sup>3</sup> d'eau. On obtient ainsi 0,95 g de 3-pyridin-3-yl-indolizine-1-carbonitrile sous forme d'un solide brun orangé (Rf = 0,73; éluant : 90/10 dichlorométhane/méthanol).

- 5 Le 3-pyridin-3-yl-5,6,7,8-tétrahydro-indolizine-1-carbonitrile est décrit dans la demande de brevet EP 124 384.

#### Exemple 4

Le 2,7-dichloro-3-pyridin-3-yl-indolizine-1-carboxamide est préparé selon la méthode suivante :

- 10 Une solution brune de 0,477 g de 2,7-dichloro-3-pyridin-3-yl-indolizine-1-carbonitrile dans 29 cm<sup>3</sup> d'acide sulfurique à 60% est portée au reflux du solvant pendant 2 heures et 30 minutes. Le mélange réactionnel est additionné à 60 g de glace, on traite au noir 3S, on filtre sur verre fritté colmaté au noir 3S, puis on lave par 2 fois 3 cm<sup>3</sup> d'eau. On amène le pH du filtrat à 8-9 par addition d'ammoniaque (28 %). On obtient ainsi une
- 15 suspension jaune à laquelle on ajoute 60 cm<sup>3</sup> d'eau. On filtre et on lave par 2 fois 5 cm<sup>3</sup> d'eau. On obtient une poudre crème qui est recristallisée dans 16 cm<sup>3</sup> d'éthanol. On obtient ainsi 0,19 g de 2,7-dichloro-3-pyridin-3-yl-indolizine-1-carboxamide sous forme d'une poudre crème fondant à 228°C.

- 20 Le 2,7-dichloro-3-pyridin-3-yl-indolizine-1-carbonitrile est préparé selon la méthode suivante :

- 1,5 g de sel de dichlorhydrate de 2,7,8-trichloro-3-pyridin-3-yl-5,6-dihydro-indolizine-1-carbonitrile en solution dans 30 cm<sup>3</sup> d'un mélange d'hydroxyde de potassium dans l'éthanol (0,8 M) est chauffé au reflux du solvant pendant 3 heures. On obtient une suspension brune à laquelle on ajoute 75 cm<sup>3</sup> d'eau. On filtre et le gâteau est lavé par 2
- 25 fois 15 cm<sup>3</sup> d'eau. On obtient une poudre beige qui est recristallisée dans 40 cm<sup>3</sup> d'éthanol. On obtient ainsi 0,185 g de 2,7-dichloro-3-pyridin-3-yl-indolizine-1-carbonitrile sous forme d'une poudre beige fondant à 248°C.

Le sel de dichlorhydrate de 2,7,8-trichloro-3-pyridin-3-yl-5,6-dihydro-indolizine-1-carbonitrile est préparé selon la méthode suivante :

A une suspension de 21,4 g d'un mélange contenant du 2,7,7-trichloro-8-oxo-3-pyridin-3-yl-5,6-dihydro-indolizine-1-carbonitrile à environ 80 % molaire et du 2,7,8-trichloro-3-pyridin-3-yl-5,6-dihydro-indolizine-1-carbonitrile à environ 20 % molaire  
5 dans 2100 cm<sup>3</sup> d'éthanol et 640 cm<sup>3</sup> d'acide acétique, on ajoute 5,3 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique (10 N). On obtient une solution brune. On ajoute 6,3 g de palladium sur charbon à 10 %. Après avoir purgé à l'argon, on fait passer un courant d'hydrogène pendant 1 heure et 20 minutes. Le mélange réactionnel est filtré sur célite, et le gâteau  
10 est lavé par 2 fois 100 cm<sup>3</sup> d'un mélange éthanol/acide acétique (2/1). Le filtrat brun obtenu est évaporé à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 60°C. On obtient une cire brune qui est chromatographiée sur une colonne de 4 cm de diamètre contenant 250 g de silice (0,02-0,045). On élue avec un mélange de dichlorométhane/méthanol (90/10), en recueillant des fractions de 20 cm<sup>3</sup>. Les  
15 fractions homogènes sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 50°C. On obtient ainsi 3,5 g de sel de dichlorhydrate de 2,7,8-trichloro-3-pyridin-3-yl-5,6-dihydro-indolizine-1-carbonitrile sous forme d'une poudre beige fondant à 240°C.

Le mélange contenant du 2,7,7-trichloro-8-oxo-3-pyridin-3-yl-5,6-dihydro-indolizine-1-carbonitrile à environ 80 % molaire et du 2,7,8-trichloro-3-pyridin-3-yl-5,6-dihydro-indolizine-1-carbonitrile à environ 20 % molaire est préparé selon la méthode  
20 suivante :

A 19 g de 3-pyridin-3-yl-5,6,7,8-tétrahydro-indolizine-1-carbonitrile en solution dans 1540 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile on ajoute 56,9 g de N-chlorosuccinimide. Le mélange est  
25 porté au reflux de l'acétonitrile pendant 4 heures et 30 minutes. On évapore à sec le mélange réactionnel sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 50°C. Le solide orangé obtenu est repris par 150 cm<sup>3</sup> d'eau et on amène le pH à 8-9 par addition d'hydrogénocarbonate de sodium en poudre (33 g). On filtre et on lave par 2 fois 25 cm<sup>3</sup> d'eau. On obtient 26,66 g d'une poudre brique. On reprend cette  
30 poudre par 100 cm<sup>3</sup> d'eau, on filtre, et on lave par 2 fois 25 cm<sup>3</sup> d'eau. On obtient

ainsi 21,4 g d'un mélange contenant du 2,7,7-trichloro-8-oxo-3-pyridin-3-yl-5,6-dihydro-indolizine-1-carbonitrile à environ 80 % molaire et du 2,7,8-trichloro-3-pyridin-3-yl-5,6-dihydro-indolizine-1-carbonitrile à environ 20 % molaire sous forme d'une poudre brune fondant à 180°C.

- 5 Le 3-pyridin-3-yl-5,6,7,8-tétrahydro-indolizine-1-carbonitrile est décrit dans la demande de brevet EP 124 384.

### Exemple 5

Le sel de méthanesulfonate du 2-méthyl-3-pyridin-3-yl-indolizine-1-carboxylate de méthyle est préparé selon la méthode suivante :

- 10 0,16 g de 2-méthyl-3-pyridin-3-yl-indolizine-1-carboxylate de méthyle en solution dans 1 cm<sup>3</sup> d'éthanol est refroidit à 0°C, et on ajoute 0,3 cm<sup>3</sup> d'une solution d'acide méthanesulfonique dans l'éthanol (4,1 N), puis 1 cm<sup>3</sup> d'éthanol. La température du mélange réactionnel est maintenue à 0°C pendant 3 heures. On filtre et on obtient ainsi 0,0395 g de sel de méthanesulfonate du 2-méthyl-3-pyridin-3-yl-indolizine-1-
- 15 carboxylate de méthyle sous forme d'un solide jaune fondant à 111°C.

Le 2-méthyl-3-pyridin-3-yl-indolizine-1-carboxylate de méthyle est préparé selon la méthode suivante :

- A 1 g de 2-méthyl-3-pyridin-3-yl-5,6,7,8-tétrahydro-indolizine-1-carboxylate de méthyle en solution dans 100 cm<sup>3</sup> de xylène, on ajoute 2,87 g d'oxyde de sélénium. Le
- 20 mélange réactionnel est porté à 100°C pendant 27 heures, puis il est filtré sur Célite, et évaporé à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 60°C. Le produit obtenu est repris par 100 cm<sup>3</sup> d'eau, et on amène le pH à 8-9 par addition d'hydrogénocarbonate de sodium, puis on extrait par 3 fois 100 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies et lavées par 2 fois 100 cm<sup>3</sup>
- 25 d'eau, puis séchées sur sulfate de magnésium et évaporées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 60°C. On obtient 0,34 g d'une laque orange qui est chromatographiée sur une colonne de 4 cm de diamètre contenant 90 g de silice (0,02-0,045). On élue avec du dichlorométhane en recueillant des fractions de 100

cm<sup>3</sup>. Les fractions homogènes sont réunies et évaporées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,1 g d'une huile jaune que l'on reprend par 5 cm<sup>3</sup> d'oxyde diisopropyl. On obtient ainsi 0,1 g de 2-méthyl-3-pyridin-3-yl-indolizine-1-carboxylate de méthyle sous forme d'un solide blanc (Rf = 0,47, éluant : 80/20 dichlorométhane/acétate d'éthyle).

Le 2-méthyl-3-pyridin-3-yl-5,6,7,8-tétrahydro-indolizine-1-carboxylate méthyle est préparé selon la méthode suivante :

A une suspension crème de 11 g de N-nicotinoyl-pipéridine-2-carboxylate de sodium dans 80 cm<sup>3</sup> de 1,2-dichloroéthane on ajoute 6,9 cm<sup>3</sup> de triéthylamine on obtient une suspension crème maintenue sous agitation à température ambiante pendant 1 heure.

A une solution limpide de 9 g de paratoluène sulfochlorure dans 80 cm<sup>3</sup> de 1,2-dichloroéthane on ajoute 20,4 cm<sup>3</sup> de méthyl-2-bromo-2-buténoate de méthyle en solution dans 90 cm<sup>3</sup> de 1,2-dichloroéthane. On obtient une solution jaune limpide.

Cette solution est additionnée goutte à goutte sur la suspension crème obtenue ci-dessus. Le mélange réactionnel est refroidi à 0°C, puis on ajoute 36 cm<sup>3</sup> de triéthylamine, et on laisse revenir à température ambiante. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation et à température ambiante pendant 12 heures, puis on chauffe à 55°C pendant 7 heures. Le mélange réactionnel est lavé par 3 fois 250 cm<sup>3</sup> d'eau et séché sur sulfate de magnésium. On évapore à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 60°C. On obtient 31,06 g d'une huile noire qui est chromatographiée sur une colonne de 7,5 cm de diamètre contenant 1950 g de silice (0,02-0,045). On élue avec un mélange de dichlorométhane/acétate d'éthyle (80/20), sous une pression de 150 kPa en recueillant des fractions de 70 cm<sup>3</sup>. Les fractions homogènes sont réunies et évaporées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 1,08 g de 2-méthyl-3-pyridine-3-yl-5,6,7,8-tétrahydro-indolizine-1-carboxylate de méthyle sous forme d'un solide brun fondant à 68°C (colle).

Le sel de sodium de l'acide N-nicotinoyl-pipéridine-2-carboxylique est préparé selon la méthode suivante :

A une solution de 44,48 g de N-nicotinoyl-pipéridine-2-carboxylate d'éthyle dans 420 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile et 42 cm<sup>3</sup> de méthanol, on ajoute 18,6 cm<sup>3</sup> d'hydroxyde de sodium (10 N). Le mélange réactionnel est filtré, et on lave le gâteau par 2 fois 50 cm<sup>3</sup> de diéyle éther. On obtient ainsi 35 g de sel de sodium de l'acide N-nicotinoyl-pipéridine-2-carboxylique sous forme d'un solide blanc fondant à une température supérieure à 260°C.

Le N-nicotinoyl-pipéridine-2-carboxylate d'éthyle est préparé comme décrit dans la demande de brevet EP 124 384.

#### Exemple 6

- 10 Le 2-chloro-8-hydroxy-3-pyridin-3-yl-indolizine-1-carboxamide est préparé selon la méthode suivante :
- Un mélange de 2 g de 7-bromo-2-chloro-3-pyridin-3-yl-8-oxo-5,6-dihydro-indolizine-1-carboxamide et de 2,36 g de bromure de lithium dans 20 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide est chauffé à 130°C pendant 40 minutes. Le mélange réactionnel est évaporé à sec
- 15 sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 60°C. L'huile orange obtenue est reprise par 100 cm<sup>3</sup> d'eau et on amène le pH à 9 par addition d'hydrogénocarbonate de sodium. On extrait par 100 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On obtient une émulsion qu'on filtre. Le gâteau brun est repris par 6 fois 100 cm<sup>3</sup> d'un mélange de dichlorométhane/méthanol (50/50). Les phases organiques sont séchées
- 20 sur sulfate de magnésium et évaporées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 50°C. Le produit obtenu est dissous dans 200 cm<sup>3</sup> d'un mélange dichlorométhane-méthanol (50/50), puis fixé sur 7 g de silice (0,02-0,04), et chromatographié sur une colonne de 5 cm de diamètre contenant 600 g de silice (0,02-0,045). On élue avec un mélange de dichlorométhane/méthanol (95/5) en recueillant
- 25 des fractions de 80 cm<sup>3</sup>. Les fractions homogènes sont réunies et évaporées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,51 g d'un solide cristallisé crème qui est recristallisé dans 120 cm<sup>3</sup> de butanol-1. On obtient ainsi 0,377 g de 2-chloro-8-hydroxy-3-pyridin-3-yl-indolizine-1-carboxamide sous forme d'une poudre blanche fondant à une température supérieure à 260°C.

Le 7-bromo-2-chloro-3-pyridin-3-yl-8-oxo-5,6-dihydro-indolizine-1-carboxamide est préparé selon la méthode suivante :

Sur un mélange de 10 g de 2-chloro-3-pyridin-3-yl-8-oxo-5,6,7-trihydro-indolizine-1-carboxamide dans 800 cm<sup>3</sup> d'acide acétique, on additionne en 2 heures 1,77 cm<sup>3</sup> de  
5 brome en solution dans 160 cm<sup>3</sup> d'acide acétique. Le mélange réactionnel est maintenu à température ambiante pendant 82 heures. Le solvant est évaporé à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 55°C. Le résidu brun obtenu est repris par 250 cm<sup>3</sup> d'eau et on amène le pH à 1 par addition de 25 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique (4 N). On filtre, et on amène le pH du filtrat à 8-9 par addition d'hydrogénocarbonate  
10 de sodium. On obtient ainsi 11,2 g de 7-bromo-2-chloro-3-pyridin-3-yl-8-oxo-5,6-dihydro-indolizine-1-carboxamide sous forme d'une poudre ocre fondant à 259°C (décomposition).

Le 2-chloro-3-pyridin-3-yl-5,6,7-trihydro-8-oxo-indolizine-1-carboxamide est préparé selon la méthode suivante :

15 12,1 g de 2-chloro-3-pyridin-3-yl-5,6,7-trihydro-8-oxo-indolizine-1-carbonitrile dans 82 cm<sup>3</sup> d'acide sulfurique à 60 % est chauffé à 97°C pendant 2 heures. On verse le mélange réactionnel sur 450 g d'un mélange glace/eau et on amène le pH à 9-10 par addition d'ammoniaque (28 %). Le précipité est filtré puis repris par 700 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis  
20 évaporée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 50°C. On obtient ainsi 10 g de 2-chloro-3-pyridin-3-yl-5,6,7-trihydro-8-oxo-indolizine-1-carboxamide sous forme d'un produit cristallisé ocre fondant à 245°C.

Le 2-chloro-3-pyridin-3-yl-5,6,7-trihydro-8-oxo-indolizine-1-carbonitrile est préparé selon la méthode suivante :

25 Sur un mélange de 16 g de 2,7,7-trichloro-8-oxo-3-pyridin-3-yl-5,6,7,8-tétrahydro-indolizine-1-carbonitrile, de 1500 cm<sup>3</sup> d'éthanol, de 500 cm<sup>3</sup> d'acide acétique, et de 4 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique (12 N), on ajoute 4,99 g de palladium sur charbon (10 %) en suspension dans 100 cm<sup>3</sup> d'éthanol. On fait passer un courant d'hydrogène pendant 3 heures. Le mélange réactionnel est filtré sur Célite puis évaporé à sec sous pression

réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 60°C. Le solide marron clair obtenu est repris par 150 cm<sup>3</sup> d'eau et le pH est amené à 8-9 par addition d'hydrogénocarbonate de sodium, puis filtré et lavé par 2 fois 20 cm<sup>3</sup> d'eau. On obtient ainsi 12,1 g de 2-chloro-3-pyridin-3-yl-5,6,7-trihydro-8-oxo-indolizine-1-carbonitrile sous forme  
5 d'une poudre beige foncé fondant à 264°C.

Le 2,7,7-trichloro-8-oxo-3-pyridin-3-yl-5,6,7,8-tétrahydro-indolizine-1-carbonitrile est préparé comme décrit à l'exemple 4.

#### Exemple 7

Le 2-chloro-3-(5-bromopyridin-3-yl)-indolizine-1-carboxamide est préparé comme décrit à l'exemple 2 mais à partir de 0,8 g de 2-chloro-3-(5-bromopyridin-3-yl)-  
10 indolizine-1-carbonitrile et de 1,6 g d'hydroxyde de potassium dans 60 cm<sup>3</sup> de tert-butanol. On obtient ainsi 0,07 g de 2-chloro-3-(5-bromopyridin-3-yl)-indolizine-1-carboxamide sous forme d'un solide crème fondant à plus de 260°C (Rf=0,53 ; chromatographie sur couche mince de gel de silice ; éluant dichlorométhane/méthanol  
15 95/5).

Le 2-chloro-3-(5-bromopyridin-3-yl)-indolizine-1-carbonitrile est préparé comme décrit à l'exemple 1 mais à partir de 1,46 g de 2-chloro-(3-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-indolizine-1-carbonitrile en solution dans 65 cm<sup>3</sup> de xylène on ajoute 3,36 g d'oxyde de sélénium. On obtient ainsi 1,15 g de 2-chloro-3-(5-bromopyridin-3-yl)-  
20 indolizine-1-carbonitrile sous forme d'un solide marron fondant à 196°C.

Le 2-chloro-3-(5-bromopyridin-3-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-indolizine-1-carbonitrile est préparé selon la méthode suivante :

A 3,32 g de 3-(5-bromopyridin-3-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-indolizine-1-carbonitrile en solution dans 170 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile on ajoute 1,7 g de N-chlorosuccinimide. Le  
25 mélange est porté au reflux de l'acétonitrile pendant 5 heures. On évapore à sec le mélange réactionnel sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 60°C. L'huile jaune obtenue est reprise par 50 cm<sup>3</sup> d'eau et on amène le pH à 8-9 par addition d'hydrogénocarbonate de sodium en poudre. On filtre et on lave par 2 fois



10 cm<sup>3</sup> d'eau. On obtient 3,6 g d'un solide jaune qui est chromatographié sur une colonne de 3,5 cm de diamètre contenant 100 g de silice (0,02-0,045). On élue avec un mélange de dichlorométhane/acétate d'éthyle (95/5), sous une pression de 150 kPa, en recueillant des fractions de 20 cm<sup>3</sup>. Les fractions homogènes sont réunies et évaporées  
5 à sec sous une pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 1,8 g d'un solide blanc qui est lavé par 5 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile. On obtient ainsi 1,46 g de 2-chloro-3-(5-bromopyridin-3-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-indolizine-1-carbonitrile sous forme d'un solide blanc fondant à 162°C.

Le 3-(5-bromopyridin-3-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-indolizine-1-carbonitrile est préparé  
10 comme décrit à l'exemple 5 mais à partir de 15,89 g de N-(5-bromonicotinoyl)-pipéridine-2-carboxylate de sodium, de 9,93 g de paratoluène et 4,56g de chloroacrylonitrile. On obtient ainsi 9,51 g de 3-(5-bromopyridine-3-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-indolizine-1-carbonitrile sous forme d'un solide beige fondant à 148°C.

Le sel de sodium de l'acide N-(5-bromonicotinoyl)-pipéridine-2-carboxylique est  
15 préparé comme décrit à l'exemple 5 mais à partir de 23,15 g de N-(5-bromonicotinoyl)-pipéridine-2-carboxylate d'éthyle et 20,3 cm<sup>3</sup> d'hydroxyde de sodium à 10 N. On obtient ainsi 15,89 g de sel de sodium de l'acide N-(5-bromonicotinoyl)-pipéridine-2-carboxylique sous forme d'un solide blanc fondant à 190°C.

20 Le N-(5-bromo-nicotinoyl)-pipéridine-2-carboxylate d'éthyle est préparé selon la méthode suivante :

A une suspension de 17,3 g de pipéridine-2-carboxylate d'éthyle dans 700 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane on ajoute 24,9 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et 7,7 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole puis on ajoute 20,2 g  
25 d'acide 5-bromonicotinique. On additionne 21,2 cm<sup>3</sup> de triéthylamine. Le mélange est maintenu sous agitation à température ambiante toute une nuit. Le mélange réactionnel est lavé par 3 fois 200 cm<sup>3</sup> d'eau. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite (2,7 kPa). L'huile obtenue est filtrée sur une colonne de 7 cm de diamètre contenant 343 g de silice (0,04-0,02). On élue

par de l'acétate d'éthyle en recueillant des fractions de 120 cm<sup>3</sup>. Les fractions homogènes sont réunies et concentrées sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient ainsi 823,15 g de N-(2-bromonicotinoyl)-pipéridine-2-carboxylate d'éthyle sous forme d'une huile jaune (R<sub>f</sub>=0,61 ; chromatographie sur couche mince de gel de silice ; éluant  
5 acétate d'éthyle).

### Exemple 8

Le 2-méthyl-3-(pyridin-3-yl)-indolizine-1-carboxamide est préparé selon la même méthode que celle décrite à l'exemple 2, mais à partir de 2,7 g de 2-méthyl-(3-pyridin-3-yl)-indolizine-1-carbonitrile et de 2,29 g d'hydroxyde de potassium dans 200 cm<sup>3</sup> de  
10 tert-butanol. On obtient ainsi 1,4 g de 2-méthyl-(3-pyridin-3-yl)-indolizine-1-carboxamide sous forme d'un solide crème fondant à 180°C.

Le 2-méthyl-(3-pyridin-3-yl)-indolizine-1-carbonitrile est préparé selon la même méthode que celle décrite à l'exemple 3, mais à partir de 7,9 g de 2-méthyl-(3-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-indolizine-1-carbonitrile en solution dans 350 cm<sup>3</sup> de xylène et  
15 25,86 g d'oxyde de sélénium. On obtient ainsi 2,9 g de 2-méthyl-(3-pyridin-3-yl)-indolizine-1-carbonitrile sous forme d'un solide orange fondant à 140°C.

Le 2-méthyl-(3-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-indolizine-1-carbonitrile est préparé selon la méthode suivante :

A une suspension crème de 23,4 g de N-nicotinoyl-pipéridine-2-carboxylate de sodium  
20 dans 100 cm<sup>3</sup> de 1,2-dichloroéthane, on ajoute 16,4 cm<sup>3</sup> de triéthylamine on obtient une suspension blanche maintenue sous agitation à température ambiante pendant 2 heures.

A une solution de 20 g de paratoluène sulfochlorure dans 120 cm<sup>3</sup> de 1,2-dichloro-éthane, on ajoute 9,6 cm<sup>3</sup> de chloro-2-méthylacrylonitrile. On obtient une solution  
25 orange. Cette solution est additionnée goutte à goutte sur la suspension crème obtenue ci-dessus. Puis on ajoute 16,4 cm<sup>3</sup> de triéthylamine, et on porte la température au reflux pendant 4 heures. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation et à température ambiante pendant 12 heures, puis on lave le mélange par 3 fois 500 cm<sup>3</sup>

d'eau. La phase aqueuse est extraite par 500 cm<sup>3</sup> de 1,2-dichloroéthane puis la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium. On évapore à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 60°C. On obtient 21 g d'une huile noire qui est chromatographiée sur une colonne de 9 cm de diamètre contenant 550 g de silice  
5 (0,02-0,045). On élue avec un mélange de cyclohexane/acétate d'éthyle (50/50), sous une pression de 150 kPa en recueillant des fractions de 100 cm<sup>3</sup>. Les fractions homogènes sont réunies et évaporées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 10,41 g de 2-méthyl-(3-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-indolizine-1-carbonitrile sous forme d'un solide orange fondant à  
10 117°C.

Le sel de sodium de l'acide N-nicotinoyl-pipéridine-2-carboxylique est préparé comme décrit dans la demande de brevet EP 124 384.

Le 2-chlorocrotonitrile est préparé selon J.C POMMELET, C.NYNS, F.F LAHOUSSE, R.MERENYL et H.G VIEHE, Angew. Chem. Int. Ed. 21, 585 (1981).

### 15 Exemple 2

Le 2-cyano-3-(pyridin-3-yl)-indolizine-1-carboxamide est préparé selon la méthode décrite à l'exemple 2 mais à partir de 1,1 g de 2-cyano-3-pyridin-3-yl-indolizine-1-carbonitrile et de 0,89 g d'hydroxyde de potassium dans 100 cm<sup>3</sup> de tert-butanol d'isopropanol. On obtient ainsi 0,042 g de 2-cyano-3-(pyridin-3-yl)-indolizine-1-  
20 carboxamide sous forme d'un solide beige fondant à 258 °C.

Le 2-cyano-3-(pyridin-3-yl)-indolizine-1-carbonitrile est préparé comme décrit dans l'exemple 1 mais à partir de 3,5 g de 2-cyano-3-(pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carbonitrile sous forme d'un solide crème fondant à 258 °C.

Le 2-cyano-3-(pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tétrahydroindolizine-1-carbonitrile est préparé  
25 comme décrit dans la demande de brevet WO 98/25612.

La présente invention concerne également les compositions pharmaceutiques destinées au traitement et/ou à la prophylaxie des affections dans lesquelles interviennent un/des

virus de la famille des herpès et/ou dans lesquelles intervient les cytokines dont le  $TNF_{\alpha}$ , contenant un dérivé du pyrrole de formule générale (I) telle que définie ci-avant ou dans laquelle lorsque  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  sont des atomes d'hydrogènes et Het est un radical pyridin-2-yl, alors  $R_1$  est acétyle ou méthyloxycarbonyle et  $R_2$  un atome  
5 d'hydrogène, ou bien  $R_1$  est propionyle et  $R_2$  méthyle, éventuellement sous forme de sel, à l'état pur, ou sous forme d'association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants compatibles et pharmaceutiquement acceptables.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention sont capables de réduire la progression vers la maladie ou de diminuer sa gravité chez les sujets infectés.

10 Elles sont également susceptibles d'empêcher ou de ralentir, chez des sujets immunodéprimés, l'évolution des sujets infectés par un virus de la famille des herpès vers un stade aggravé de la maladie.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention sont également capables d'inhiber la réplication des rétrovirus et donc de réduire la progression vers la maladie ou de  
15 diminuer sa gravité chez les sujets infectés. En particulier, dans le cas des infections par le VIH, en inhibant la réplication de ce virus, elles sont capables de réduire la progression vers le SIDA ou de diminuer sa gravité chez les sujets infectés. Les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent être utilisées à titre préventif ou curatif. Par "préventif", on entend le fait de prévenir l'évolution chez des sujets  
20 présentant une immunodéficience et/ou infectés par rétrovirus.

Bien entendu, dans le cas de traitement chez des immunodéprimés, la constitution de ces compositions sera adaptée au cas particulier du tractus digestif de ces sujets.

Les compositions peuvent être utilisées par voie orale, parentérale, topique ou rectale.

Les compositions stériles pour administration parentérale peuvent être de préférence  
25 des solutions aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par

exemple l'oléate d'éthyle ou d'autres solvants organiques convenables. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptisante, en incorporant à la  
5 composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans un milieu stérile injectable.

Comme compositions solides pour l'administration orale peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres ou des granulés. Dans ces compositions, le  
10 produit actif selon l'invention (éventuellement associé à un autre produit pharmaceutiquement compatible) est mélangé à un ou plusieurs diluants ou adjuvants inertes, tels que saccharose, lactose ou amidon. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que des diluants, par exemple un lubrifiant tel que le stéarate de magnésium.

15 Comme compositions liquides pour l'administration orale, on peut utiliser des émulsions pharmaceutiquement acceptables, des solutions, des suspensions, des sirops, des élixirs contenant des diluants inertes tels que l'eau ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants ou aromatisants.

20 Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des crèmes, des pommades ou des lotions.

Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales, qui contiennent outre le principe actif, des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des polyéthylèneglycols.

25 D'une manière générale, le médecin déterminera la posologie qu'il estime la plus appropriée en fonction de l'âge, du poids et des facteurs propres au produit et au sujet à traiter. Généralement chez l'adulte les doses sont comprises entre 25 et 2000 mg par jour.

Il a de plus été montré que les dérivés du pyrrole de formule générale (I) telle que définie ci-avant ou dans laquelle lorsque R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> sont des atomes d'hydrogènes et Het est un radical pyridin-2-yl, alors R<sub>1</sub> est acétyle ou méthyloxycarbonyle et R<sub>2</sub> un atome d'hydrogène, ou bien R<sub>1</sub> est propionyle et R<sub>2</sub> méthyle, agissent en synergie  
5 lorsqu'ils sont associés à d'autres agents anti-viraux actifs sur les virus de la famille des herpès ou lorsqu'ils sont associés à certains agents anti-HIV. La présente invention concerne également les associations constituées d'un dérivé du pyrrole de formule générale (I) telle que définie ci-avant ou dans laquelle lorsque R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> sont des atomes d'hydrogènes et Het est un radical pyridin-2-yl, alors R<sub>1</sub> est acétyle ou  
10 méthyloxycarbonyle et R<sub>2</sub> un atome d'hydrogène, ou bien R<sub>1</sub> est propionyle et R<sub>2</sub> méthyle, et d'un principe actif connu pour son activité sur les virus de la famille des herpès ou bien connu pour son activité anti-rétrovirus, éventuellement en présence d'excipients pharmaceutiquement acceptables.

Les agents connus pour leur activité sur les virus de la famille des herpès qui peuvent  
15 être associés sont choisis parmi des agents compatibles et chimiquement inertes vis à vis du dérivé du pyrrole selon l'invention. A titre non limitatif, ces agents sont choisis par exemple parmi le cidofovir, le ganciclovir, le foscarnet, le GS930, le 1263W94 ....

Les agents anti-HIV pouvant être associés sont choisis parmi des agents compatibles et chimiquement inertes vis-à-vis des dérivés selon l'invention. A titre non-limitatif, ces  
20 agents sont choisis parmi des inhibiteurs de la reverse transcriptase [zidovudine (AZT), didanosine (DDI), didéoxycytidine (DDC), lamivudine (3TC), TIBO, néviparine, PME.A...], parmi les inhibiteurs de la protéase [par exemple le saquinovir, le ABT-538, le MK-639...], ou parmi des inhibiteurs des protéines tat et rev.

Les compositions pharmaceutiques comprenant de telles associations entrent  
25 également dans le cadre de la présente invention.

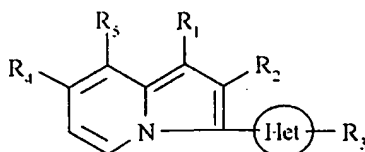
L'exemple suivant donné à titre non limitatif illustre une composition selon l'invention.

Exemple

	- 2-chloro-3-(pyridin-3-yl)-indolizine-1-carboxamide .....	25 mg
	- Stéarate de magnésium : 1 %.....	2 mg
	- ACDISOL : 1 %.....	2 mg
5	- Silice colloïdale : 0,5 %.....	1 mg
	- Lactose .....	170 mg

REVENDICATIONS

1. Dérivés du pyrrole caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale :



pour laquelle :

- 5 - R<sub>1</sub> est un radical carboxamide, cyano, carboxy, alkyloxycarbonyle, ou acyle,
- R<sub>2</sub> est un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un radical cyano, alkyle, alkyloxy, alcényle ou trihalogénométhyle,
- R<sub>3</sub> est un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un radical alkyle ou hydroxy,
- Het est un radical pyridyle, pyridyle-N-oxyde ou thiazolyle,
- 10 - R<sub>4</sub> est un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un radical alkylthio ou alkyloxy, et
- R<sub>5</sub> est un atome d'hydrogène, ou un radical hydroxy ou alkyloxy,

étant entendu que lorsque R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> sont des atomes d'hydrogènes et Het est un radical pyridin-2-yl, alors R<sub>1</sub> ne peut pas être acétyle ou méthyloxycarbonyle et R<sub>2</sub> un atome d'hydrogène, ou bien R<sub>1</sub> ne peut pas être propionyle et R<sub>2</sub> méthyle,

- 15 les radicaux alkyle étant droits ou ramifiés et contenant 1 à 4 atomes de carbone, et les radicaux alcényle étant droits ou ramifiés et contenant 2 à 4 atomes de carbone, le cas échéant sous leurs formes stéréoisomères ou leurs mélanges, ainsi que leurs sels lorsqu'ils existent.

2. Dérivés du pyrrole selon la revendication 1 caractérisés en ce qu'ils sont choisis

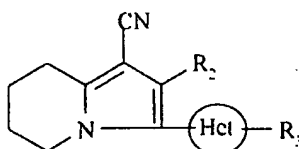
20 parmi la liste suivante :

- 2-chloro-3-(pyridin-3-yl)-indolizine-1-carbonitrile,
- 2-chloro-3-(pyridin-3-yl)-indolizine-1-carboxamide,
- 3-(pyridin-3-yl)-indolizine-1-carboxamide,
- 2,7-chloro-3-(pyridin-3-yl)-indolizine-1-carboxamide,

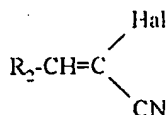


- 2-méthyl-3-(pyridin-3-yl)-indolizine-1-carboxylate de méthyle,  
 2-chloro-8-hydroxy-3-(pyridin-3-yl)-indolizine-1-carboxamide,  
 2-chloro-3-(5-bromopyridin-3-yl)-indolizine-1-carboxamide,  
 2-méthyl-3-(pyridin-3-yl)-indolizine-1-carboxamide,  
 5 2-cyano-3-(pyridin-3-yl)-indolizine-1-carboxamide.

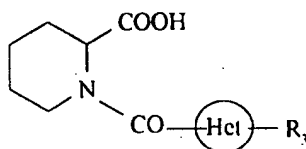
3. Procédé de préparation de dérivés du pyrrole selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on prépare un intermédiaire nitrile de formule générale :



- dans laquelle Het et R<sub>3</sub> sont définis comme précédemment, et R<sub>2</sub> est un atome  
 10 d'hydrogène ou un radical alkyle ou alkyloxy, par action d'un dérivé acrylique de  
 formule générale :



dans laquelle R<sub>2</sub> est défini comme précédemment, et Hal est un atome d'halogène, sur  
 un acide de formule générale :

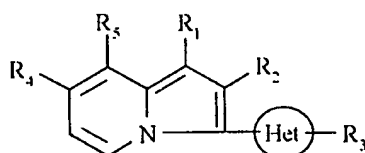


15

dans laquelle Het et R<sub>3</sub> sont définis comme précédemment,  
 puis réalise les étapes de mise en place le cas échéant du radical R<sub>2</sub>, d'aromatisation, et  
 de mise en place des radicaux R<sub>4</sub> et/ou R<sub>5</sub>, et/ou le cas échéant de transformation du  
 nitrile en amide, en acide, en ester ou en radical acyle, ou bien le cas échéant de

transformation du radical ester en acide ou en radical acyle, par toutes méthodes connues qui n'altèrent pas le reste de la molécule, puis le cas échéant sépare éventuellement le produit obtenu en ses formes stéréoisomères et/ou transforme le produit obtenu en un sel.

- 5 4. Médicament caractérisé en ce qu'il comprend au moins un dérivé de pyrrole de formule générale :



pour laquelle :

- R<sub>1</sub> est un radical carboxamide, cyano, carboxy, alkyloxycarbonyle, ou acyle,
- 10 - R<sub>2</sub> est un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un radical cyano, alkyle, alkyloxy, alcényle ou trihalogénométhyle,
- R<sub>3</sub> est un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un radical alkyle ou hydroxy,
- Het est un radical pyridyle, pyridyle-N-oxyde ou thiazolyle,
- R<sub>4</sub> est un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un radical alkylthio ou alkyloxy, et
- 15 - R<sub>5</sub> est un atome d'hydrogène, ou un radical hydroxy ou alkyloxy.

5. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un dérivé du pyrrole tel que défini dans la revendication 1 ou bien pour lequel lorsque R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> sont des atomes d'hydrogènes et Het est un radical pyridin-2-yl, alors R<sub>1</sub> est acétyle ou méthyloxycarbonyle et R<sub>2</sub> un atome d'hydrogène, ou bien R<sub>1</sub> est propionyle et R<sub>2</sub> méthyle, à l'état pur, éventuellement en association avec un ou plusieurs agents anti-viraux actifs sur les virus de la famille des herpès ou bien en association avec un ou plusieurs agents connus pour leur activité anti-rétrovirus, et/ou éventuellement en association avec un ou plusieurs diluants et/ou adjuvants compatibles et pharmaceutiquement acceptables.
- 20

6. Associations synergisantes caractérisées en ce qu'elles comprennent au moins un dérivé du pyrrole tel que défini dans la revendication 1 ou pour lequel lorsque  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  sont des atomes d'hydrogènes et Het est un radical pyridin-2-yl, alors  $R_1$  est acétyle ou méthyloxycarbonyle et  $R_2$  un atome d'hydrogène, ou bien  $R_1$  est propionyle et  $R_2$  méthyle, et au moins un autre agent anti-viral actif sur les virus de la famille des herpès ou bien au moins un autre agent anti-rétrovirus.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/FR 99/01330

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D471/04 A61K31/435 //(C07D471/04,221:00,209:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FR 2 735 476 A (RHONE POULENC) 20 December 1996 (1996-12-20) cited in the application page 1, line 24 -page 5, line 1; claim 1	1,4
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 57, no. 6, 1962 Columbus, Ohio, US; J. MICHALSKI ET AL.: "Formation of 3-(2-pyridyl)propane N,N'-dioxide and acetic anhydride" column 7226c; XP002094794 *7226f: "1-bezalacetyl-pyrrolocoline" (100434-44-4)* & BULL. ACAD. POLON. SCI., SR. SCI. CHIM., vol. 8, 1960, pages 557-560, --- -/--	1



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 September 1999

Date of mailing of the international search report

11/10/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Alfaro Faus, I

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR 99/01330

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	FR 2 757 166 A (RHONE POULENC RORER) 19 June 1998 (1998-06-19) claims 1,4 -----	1,4

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 99/01330

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2735476 A	20-12-1996	AU 6309396 A	15-01-1997
		CA 2221027 A	03-01-1997
		CZ 9704006 A	18-03-1998
		EP 0833635 A	08-04-1998
		WO 9700073 A	03-01-1997
		NO 975811 A	10-12-1997
		PL 328669 A	15-02-1999
FR 2757166 A	19-06-1998	SK 171697 A	08-07-1998
		AU 5487398 A	03-07-1998
		WO 9825925 A	18-06-1998

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dernière internationale No

PCT/FR 99/01330

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 6 C07D471/04 A61K31/435 //(C07D471/04,221:00,209:00)

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C07D A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	FR 2 735 476 A (RHONE POULENC) 20 décembre 1996 (1996-12-20) cité dans la demande page 1, ligne 24 -page 5, ligne 1; revendication 1	1,4
X	CHIMICAL ABSTRACTS, vol. 57, no. 6, 1962 Columbus, Ohio, US; J. MICHALSKI ET AL.: "Formation of 3-(2-pyridyl)propane N,N'-dioxide and acetic anhydride" colonne 7226c; XP002094794 *7226f: "1-bezalacetyl-pyrrolocoline" (100434-44-4)* & BULL. ACAD. POLON. SCI., SR. SCI. CHIM., vol. 8, 1960, pages 557-560,	1
	--- -/-	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

30 septembre 1999

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

11/10/1999

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Alfaro Faus, I

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Der le Internationale No

PCT/FR 99/01330

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
P,A	FR 2 757 166 A (RHONE POULENC RORER) 19 juin 1998 (1998-06-19) revendications 1,4 -----	1,4



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Denomination internationale No

PCT/FR 99/01330

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR 2735476 A	20-12-1996	AU 6309396 A	15-01-1997
		CA 2221027 A	03-01-1997
		CZ 9704006 A	18-03-1998
		EP 0833635 A	08-04-1998
		WO 9700073 A	03-01-1997
		NO 975811 A	10-12-1997
		PL 328669 A	15-02-1999
		SK 171697 A	08-07-1998
FR 2757166 A	19-06-1998	AU 5487398 A	03-07-1998
		WO 9825925 A	18-06-1998